

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 55-069567

(43)Date of publication of application : 26.05.1980

(51)Int.Cl.

C07D233/61  
A61K 31/415

(21)Application number : 53-142813

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(22)Date of filing : 21.11.1978

(72)Inventor : YAMANAKA MOTOSUKE  
SAITO ISAO  
YAMATSU KIYOMI  
KOJIMA MASAKO

(54) NOVEL IMIDAZOLE COMPOUND, AND ANTIDEPRESSANT CONTAINING THE SAME

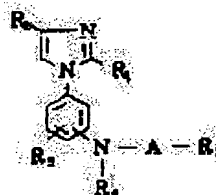
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A novel imidazole compound of formula I and its pharmacologically permissible acid addition salt [R<sub>1,2</sub> are H or lower alkyl; R<sub>3</sub> is lower alkyl, phenyl, etc.; R<sub>4</sub> is H, lower alkyl, etc.; R<sub>5</sub> is H, -CF<sub>3</sub>, etc.; A is carbonyl or sulfonyl; the positions of R<sub>5</sub> and -N(R<sub>4</sub>)-A-R<sub>3</sub> groups on the phenyl nucleus are arbitrary.].

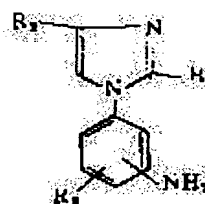
EXAMPLE: 1-[4-(4-Chlorobenzoylamino)phenyl]-2-ethylimidazole.

USE: A low-toxic antidepressant having non-specific anti-reserpic activity in contrast with conventional tricyclic antidepressants such as imipramine and amitriptyline.

PROCESS: The objective compound I is prepared, e.g. by reacting a primary amino compound II with a carboxylic acid, sulfonic acid, or their reactive derivative (R<sub>3</sub>A-OH), in an inert solvent such as chloroform, optionally in the presence of a de-acidifying agent such as potassium carbonate, at room temp. to 150° C.



I



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—69567

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和55年(1980)5月26日

C 07 D 233/61

7242—4C

A 61 K 31/415

AAC

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑭ 新規なイミダゾール系化合物及びそれを含有する抗うつ剤

調布市布田 2—7—4

⑯ 発明者 山津清実

鎌倉市今泉 900—138

⑰ 特 願 昭53—142813

⑯ 発明者 小島巨子

⑱ 出 願 昭53(1978)11月21日

東京都世田谷区野沢 3—4—18

⑲ 発明者 山中基資

⑰ 出 願 人 エーザイ株式会社

浦和市根岸 1343—1—602

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番  
10号

⑲ 発明者 斎藤勲

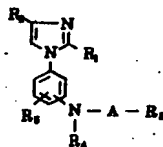
明 細 書

1. 発明の名称

新規なイミダゾール系化合物及びそれを含有する抗うつ剤

2. 特許請求の範囲

1. 下記的一般式



式中  $R_1$ ,  $R_2$  は水素または低級アルキル基を,  
 $R_3$  は低級アルキル基, ハロゲン化低級アルキル基, モノまたはジ低級アルキルアミノ基を,  
モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基を,  
未置換の, またはハロゲン原子, 低級アルキル, 低級アルコキシ基, トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を, フェニル部分が, 未置換のまたはハロゲン原子,

低級アルキル基, 低級アルコキシ基, トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基を,  $R_4$  は水素原子, 低級アルキル基, 低級アルキルスルホニル基を,  $R_5$  は水素原子, 低級アルキル基, トリフルオロメチル基を,  $A$  はカルボニル基, スルホニル基を表わす。  
 $R_1$  及び  $-N(R_1)-A-R_5$  基はフェニル核上の任意の位置に置換されていてもよい。

で表わされるイミダゾール系化合物及びその薬理的に許容され得る酸附加塩

2.  $1-[4-(3\text{-クロロプロピオニルアミノ})\text{フェニル}]$ イミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

3.  $1-[4-(4\text{-クロロベンゾイルアミノ})\text{フェニル}]-2\text{-メチルイミダゾール}$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物

4.  $1-[4-(4\text{-フルオロベンゾイルアミノ})\text{フェニル}]-2\text{-メチルイミダゾール}$ である特許請求の範囲第1項記載の化合物

5.  $1-[4-(4\text{-クロロベンゾイルアミノ})$

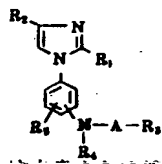
フェニル]-2-エチルイミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

6. 1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

7. 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-イソプロピルイミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

8. 1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾールである特許請求の範囲第1項記載の化合物

9. 下記的一般式



式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は水素または低級アルキル基を、R<sub>3</sub>は低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基を、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基

-3-

12. 1-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

13. 1-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

14. 1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

15. 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-イソプロピルイミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

16. 1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

3. 発明の詳細な説明

本発明は下記的一般式(1)

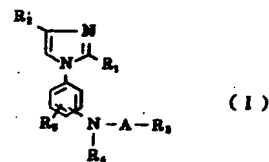
を、未置換の、またはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を、フェニル部分が、未置換のまたはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基を、R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基を、R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基を、Aはカルボニル基、スルホニル基を表わす。R<sub>4</sub>及び-N(R<sub>4</sub>)-A-R<sub>5</sub>基はフェニル核上の任意の位置に置換されていてよい。

で表わされるイミダゾール系化合物又はその薬理的に許容され得る酸附加塩を含有する抗うつ剤

10. 1-[4-(3-クロロプロピオニルアミノ)フェニル]イミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

11. 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾールである特許請求の範囲第9項記載の抗うつ剤

-4-



式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は水素または低級アルキル基を、R<sub>3</sub>は低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アルキルアミノ基を、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基を、未置換のまたはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を、フェニル部分が、未置換のまたはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基を、R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基を、R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基を、Aはカルボニル基、スルホニル基を表わす。R<sub>4</sub>及び-N(R<sub>4</sub>)-A-R<sub>5</sub>基はフェニル核上の

-6-

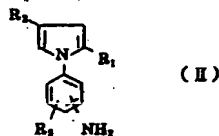
-5-

〔任意の位置に置換されていてもよい。〕

で表わされる新規なイミダゾール系化合物及びその薬理学的に許容され得る鹽附加塩、それを含む抗うつ剤に関するものである。本発明の化合物(1)における低級アルキル基としては炭素数1~4個のアルキル基で、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基を意味する。薬理学的に許容され得る鹽附加塩としては、無機鹽塩としては塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩を、有機鹽塩としては酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩をその例として挙げる事ができる。

次に本発明化合物の合成法について説明する。

本発明化合物は下記の第1級アミノ化合物(II)



〔式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  は前記の定義と同じ。〕

に下記化合物(III)

-7-

ものであり、またその抗うつ作用は特異的、且つかなり強力である。

本発明化合物の抗うつ作用を次に示す。

#### <薬理試験>

##### 試験化合物

試験化合物として本発明化合物(1)より以下の化合物を選定した。

1-[4-(3-クロロプロピオニルアミノ)フェニル]イミダゾール(以下化合物Aと称す)

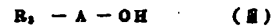
1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール(以下化合物Bと称す)

1-[4-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール(以下化合物Cと称す)

1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾール(以下化合物Dと称す)

1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フ

-9-



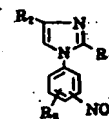
〔式中  $R_2$  及び A は前記の定義と同じ〕

又はその反応性誘導体及び下記化合物(IV)



〔式中  $R_2$  は前記の定義と同じ。但し水素原子の場合を除く。X はハロゲン原子を意味する。を、単独又は適宜組合せて、反応させることにより得られる。化合物(III)の反応性誘導体としては酸ハライド、酸無水物、イソシアネート化合物等を挙げる事ができる。〕

出発物質の第1級アミノ化合物(II)は下記の如く(ニトロ化合物(V))



〔式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  は上記の定義と同じ。〕

を例えばパラジウム・炭素あるいはラネーニッケルを触媒として接触還元操作を行って得られる。

本発明化合物はその化学構造上、従来の知見よりしても、抗うつ作用の発現が全く予測されない

-8-

フェニル]-2-エチルイミダゾール(以下化合物Eと称す)

1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-イソプロピルイミダゾール(以下化合物Fと称す)

1-[4-(4-メチルベンゾイルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール(以下化合物Gと称す)

但し、試験化合物はその塩酸塩を使用した。

#### 実験方法

##### 1) 抗レセルビン作用

抗うつ剤の薬理スクリーニングの方法の一種、Askew, B. M. の方法(Life Science 4, 725~730, 1963)を用い、レセルビン誘発体温下降に対する拮抗作用について調べた。

実験動物として dd 系統性マウス(19~25g)を用い、レセルビン 2.5 mg/kg を腹腔内に注射投与し、18時間後に試験化合物を経口投与し、以後、随時的に体温の推移を測定した。なお、体

-10-

温測定には、サーミスター式温度計（芝浦電子製作所製 MGA Ⅱ型）を用いた。

試験化合物の投与量は 0.63, 1.25, 2.5, ..., 40 mg/kg とし、各化合物につき 2~4 用量を用いて効果を調べた。試験化合物はいずれも水溶液として用いた。なお、対照群には生理食塩水を投与した。実験例数は 1 用量につき 4 例とした。実験にはレセルピン投与 18 時間後における体温が 24~25℃ の実験動物を用いた。なお、実験は 23~25℃ の恒温環境下で実施した。

## 2) 自発運動活性に対する影響

Sevensson, T. H. 等の方法 (Psychopharmacologia 14 157, 1969) を用い、自発運動を測定した。実験動物として、dd 系雄性マウス 20~25g を 3 匹一群とし、黒色アクリル樹脂製の観察箱内に入れ、以後 60 分間の自発運動量を Animex (スウェーデン フアラッド社製) を用いて測定記録した。

試験化合物は自発運動測定開始 60 分前に経口

-11-

特開 昭 55-69567(4)

投与し、投与量は 40 mg/kg とした。なお、対照群には生理食塩水を投与し、実験例数は 1 用量につき 5 組 (1 組マウス 15 匹) とした。

## 3) 急性毒性

試験化合物の 100 および 400 mg/kg を dd 系雄性マウスに経口投与した際の致死作用を調べた。実験例数は 1 用量につき 5 例とし、投与 24 時間後における致死率を算出した。

## 実験成績

試験化合物の抗レセルピン作用、自発運動活性への影響ならびに急性毒性試験結果をまとめて下表 A に示す。

-12-

表 A.

試験化合物	抗レセルピン作用 最小有効量 (mg/kg) <sup>a)</sup>	自発運動活性 対照に対する比 (例)	急性毒性 (致死率)	
			100mg/kg	400mg/kg
化合物 A	10	54 ± 4	0	80
B	10	367 ± 30 *	0	0
C	10	229 ± 30 *	0	0
D	2.5	207 ± 51 *	0	0
E	5.0	287 ± 23 *	0	20
F	10	92 ± 14	0	0
G	10	447 ± 51 *	0	40

\* P < 0.05 で有意な自発運動量増加

a) 対照群に比し、レセルピン処置マウスの体温を有意 (P < 0.05) に上昇させる最小用量

この表より明らかなように、試験化合物は明らかに抗うつ作用を示し、毒性も非常に低いものであった。

このように試験化合物で代表される本発明化合物

-13-

物 (I) は従来の三環系抗うつ剤 (例 イミプラミン、アミトリプタリン) とは全く化学構造を異にしており、特異性の高い抗レセルピン作用を示し、毒性も低いことから、安全性の高いうつ病あるいはうつ状態の治療に供しうる有用性を存している。うつ病患者あるいは内臓疾患を有する患者のうつ状態治療のための臨床用量は 10~1,000 mg/day、好ましくは 30~300 mg/day が用いられる。

本発明化合物は任意慣用の製剤方法を用いて投与用に調製する事ができる。従って、本発明は人体医薬として好適な少なくとも一種の本発明の化合物を含有する製剤組成物をも包含するものである。このような組成物は任意所長の製薬用担体あるいは賦形剤により慣用の方法で使用に供される。

この組成物は消化管からの吸収に好適な形態で提供されるのが望ましい。経口投与の製剤例えばカプセルは単位量投与形態であり、結合剤例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、またはポリビニルピロリドン、賦形剤例えば乳糖、とうもろこし澱粉、りん酸カルシ

-14-

ウム、ソルビットまたはグリシン、潤滑剤例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコールまたはシリカ、崩壊剤例えば馬鈴薯澱粉、あるいは許容し得る僅潤滑剤例えばラウリル硫酸ナトリウムのような慣用の賦形剤を含有していてもよい。賦形剤は当業界において周知の方法でコーティングしてもよい。経口用液体製剤は水性または油性懸濁剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってもよく、あるいは使用する前に水または、他の適当なビヒクルで再溶解させる乾燥生成物であってもよい。このような液体製剤は普通に用いられる添加剤例えば懸濁化剤、例えばソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化食用油、乳化剤例えばソルシテン、モノオレイン酸ソルビタン、またはアラビアゴム、非水性ビヒクル、例えばアーモンド油、分別ココナツト油、油性エステル、プロピレングリコールまたはエチルアルコー

-15-

テルを加えて析出する結晶を採取、エチルエーテルでよく洗滌し、まずエタノール次いで水より再結晶し目的物を塩酸塩として得た。融点  $228 \sim 238^\circ\text{C}$  収量 2.5 g.

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  として

	C	H	N
理論値 (%)	58.21	4.89	11.32
実測値 (%)	58.23	4.75	11.06

実施例2) 1-[2-(ジメタンスルホニルアミノ)フェニル]-2-メチルイミダゾール

1-(2-アミノフェニル)-2-メチルイミダゾール 1.5 g をクロロホルム 30 ml に溶解した溶液に、トリエチルアミン 1.1 g, メタンスルホニルクロライド 1.2 g を加え入れ、5 時間撹拌還流し、更にメタンスルホニルクロライド 0.6 g を加えて 3 時間撹拌還流を行なった。反応終了後、放冷し、冷後溶液を減圧留去し、得られた残液に水を加え、次いで炭酸ソーダ水溶液で酸性をアルカリ性とした。分離した油状層を分取、結晶化し

-17-

特開 昭55-69567(5)

ル、防腐剤例えば p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸を含有してもよい。

注射用組成物は単位投与量アンプルあるいは添加防腐剤と共にバイアル中に提供される。組成物は懸濁液、溶液、油性または水性ビヒクル中の乳液のような形態であってもよく、懸濁化剤、安定化剤および(または)分散剤のような処方剤を含んでいてもよい。一方、活性成分は使用する前に適当なビヒクル例えば発熱物質不含の滅菌した水で再溶解させる粉末であってもよい。

次に実施例により本発明を説明する。

実施例1) 1-[4-(4-クロロベンゾイルアミノ)フェニル]-2-エチルイミダゾール

1-(4-アミノフェニル)-2-エチルイミダゾール(2 塩酸塩 融点  $255^\circ\text{C}$ ) 1.9 g を、p-クロロベンゾイルクロライド 2.6 g をトルエン 50 ml に溶解した溶液に加え入れ、7 時間撹拌還流した。反応終了後、放冷し、冷後エチルエー

-16-

テルを加えて析出する結晶を採取、エタノールより再結晶して目的物 0.9 g を得た。これを常法により塩酸塩(融点  $215 \sim 220^\circ\text{C}$ )とした。

元素分析値  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$  として

	C	H	N
理論値 (%)	39.40	4.42	11.49
実測値 (%)	39.21	4.33	11.23

実施例3) 2-エチル-1-[4-(N-メチルウレイド)]フェニルイミダゾール

1-(4-アミノフェニル)-2-エチルイミダゾール 1.5 g をジクロルメタン 20 ml に溶解した溶液にメチルイソシアネート 0.8 g を加え入れ、室温で 3 時間撹拌した後 3 時間撹拌還流した。反応終了後、放冷し、冷後溶液を減圧留去し、得られた残液にベンゼンを加え、生成した固化物を採取した。これを少量のメタノールに溶解し、エチルエーテル・ベンゼン混合溶液より再結晶した。これを常法により塩酸塩(融点  $228 \sim 232^\circ\text{C}$ )とした。

-18-

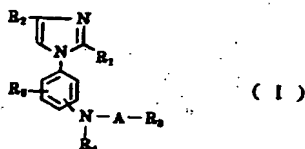
元素分析値  $C_{12}H_{10}N_2O \cdot HCl$  として






特開 昭55-69567(6)

	C	H	N
理論値(%)	55.60	6.11	19.96
実測値(%)	55.53	5.86	20.00

その他の本発明化合物を実施例として表記する。

-19-









実施例 No.	(1)				分子式 融点 (℃)	元素分析値(%)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} -N-A-R_3 \\   \\ R_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理論値		
						実測値		
						C	H	N
4	-CH <sub>3</sub>	H	P-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	$C_{11}H_{13}N_2SO_2 \cdot HCl$ 254 ~ 256	45.91 45.66	4.91 4.85	14.61 14.46
5	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-CO-  -CH <sub>3</sub>	H	$C_{19}H_{19}N_2O \cdot HCl$ ~ 234	66.74 66.53	5.91 5.96	12.23 12.35
6	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	$C_{17}H_{16}ClN_2O_2 \cdot HCl$ 236 ~ 240	51.24 51.42	4.31 4.20	10.55 10.25
7	H	H	P-NH-CO- 	H	$C_{18}H_{17}N_2O$ 196 ~ 198	72.96 73.23	4.97 4.73	15.96 15.89
8	H	H	P-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N 	H	$C_{16}H_{18}N_4O$ 170 ~ 173	65.08 65.13	7.04 7.11	21.69 21.57
9	H	H	P-NHCO- 	H	$C_{18}H_{15}N_2ClO$ 245 ~ 247	64.52 64.27	4.07 4.02	14.11 14.03










-20-

-460-



実施例 No.	(I)				分子式 融点 (°C)	元素分析値(例)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{---N---A---R}_3 \\   \\ \text{R}_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理論値		
						C	H	N
10	H	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 208 ~ 210	63.88 63.93	4.12 4.21	13.97 13.59
11	H	H	P-NH-CONHCH <sub>3</sub>	H	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ 208 ~ 210	61.09 61.31	5.60 5.81	25.91 26.16
12	H	H	P-NH-COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ 163 ~ 164	57.70 57.63	4.85 4.91	16.83 16.72
13	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-CONH- 	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 246 ~ 249	55.73 55.74	4.50 4.46	15.30 15.02
14	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ 195 ~ 197	65.47 65.37	4.53 4.82	13.48 13.27
15	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ 240 ~ 242	65.47 65.34	4.53 4.61	13.48 13.37
16	-CH <sub>3</sub>	H	O-NH-CO- 	P-CF <sub>3</sub>	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ 185 ~ 190	51.92 51.62	3.40 3.42	10.10 10.01
17	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ~ 270	60.98 61.02	4.62 4.61	12.55 12.78

-21-

実施例 No.	( I )				分子式 融 点 (℃)	元素分析値(%)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{---N---A---R}_3 \\   \\ \text{R}_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理 論 値		
						実 測 値		
						C	H	N
18	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ 260 ~ 264	59.66 59.61	4.74 5.10	11.66 11.66
19	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ 216 ~ 218	54.47 54.13	4.07 3.83	10.59 10.41
20	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ ~ 235	60.41 60.52	5.17 4.97	11.74 11.67
21	-CH <sub>3</sub>	H	O-NH-CO- 	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}$ 127 ~ 129	65.47 65.21	4.53 4.39	13.48 13.37
22		H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 258 ~ 261	59.67 59.71	5.20 5.21	10.99 10.96
23	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ 231 ~ 234	63.76 63.42	5.64 5.60	11.74 11.51
24	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-CO- 	H	$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ ~ 266	65.93 66.04	5.54 5.62	12.82 12.89
25	H	H	P-NH-CO-NH- 	H	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ 230 ~ 231	61.43 61.22	4.20 4.18	17.91 17.69

-22-

-461-

実施例 No.	(1)				分子式  融点(°C)	元素分析値(%) <u>理論値</u> 実験値		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{—N—A—R}_3 \\   \\ \text{R}_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		C	H	N
26	H	H	$\text{P—NH—CO—} \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ <u>206 ~ 207</u>	<u>64.57</u> 64.43	<u>5.43</u> 5.46	<u>11.89</u> 11.83
27	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	$\text{P—NH—CO—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ <u>230</u>	<u>60.62</u> 60.77	<u>5.10</u> 5.11	<u>11.17</u> 11.12
28	—CH <sub>3</sub>	H	$\text{P—N—CO—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{—Cl}$	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{ClO} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ <u>133 ~ 135</u>	<u>65.40</u> 65.18	<u>5.50</u> 5.25	<u>12.05</u> 12.08
29	—CH <sub>3</sub>	H	$\text{P—NH—COCH}_3$	H	$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3$ <u>177</u>	<u>73.36</u> 73.33	<u>8.30</u> 8.27	<u>18.34</u> 18.29
30	—C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	$\text{P—NH—CO—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_3\text{F}_3 \end{array}$	H	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ <u>183 ~ 184</u>	<u>57.64</u> 57.51	<u>4.34</u> 4.52	<u>10.62</u> 10.50

次に製剤の実施例により本発明を説明する。

主薬として1-[4-N-(P-クロロベンゾイル)-アミノフェニル]-2-エチル-イミダゾール・塩酸塩(以下主薬と称する)を選定した。

#### 実施例31) カプセル剤

主 薬	10g
コーンスターチ	90g
全 量	100g

全量を十分混和し、ゼラチン硬カプセル、1カプセルに100mg宛充填した。1カプセル中主薬10mgを含有する。

#### 実施例32) 錠 剤

主 薬	10g
結晶セルローズ	100g
コーンスターチ	88g
カルシウムステアレート	2g
全 量	200g

全量を十分混和し、フラット型の錠剤1,000

錠に打錠した。1錠中主薬10mgを含有する。

#### 実施例33) 注 射 剤

主 薬	10g
ソルビトール	20g
生理食塩水	全量 1L

上記処方に基づき、常法により注射剤を製造した。必要に応じて緩衝剤、pH調整剤、鎮痛剤を加える事ができる。

特許出願人

エーザイ株式会社

手続補正書(自発)

昭和55年2月20日

特許庁長官 川原 龍 殿

## 1. 事件の表示

昭和53年特許願第142813号

## 2. 発明の名称

新規なイミダゾール系化合物及びそれを含有する抗うつ剤

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 112

住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号

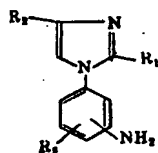
名 称 (021) エーザイ株式会社

代表者 代表取締役社長

-1-

特許庁  
55.2.20  
出願第二号

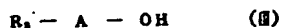
キルアミノ基、モノまたはジ低級アルキルアミノアルキル基、未置換若しくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基である場合下記一般式で表わされる第1級アミノ化合物(II)



(II)

(式中、 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ は前記の定義と同様な意味を有する)

に、下記一般式(III)で表わされるカルボン酸またはスルホン酸



またはその反応性誘導体(例えば酸ハライド、酸無水物、活性エステル、スルホニルクロライド)とを、クロロホルム、ジクロルメタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの反応に関与しない不溶性溶媒中で、必要ならば炭酸カリ、炭酸ソーダ、

## 4. 補正命令の日付

自発

## 5. 補正により増加する発明の数

0

## 6. 補正の対象

(1) 明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

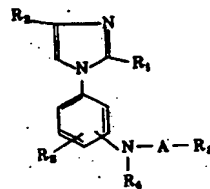
(1) 明細書第7頁第13行目〜同第8頁第16行目(同8頁下より第3行目)の「次に本発明化合物の合成法について説明する。……ラボーニッケルを触媒として接触還元操作を行って得られる。」を次の如く訂正する。

「本発明化合物は、種々の方法によって製造され得るが、代表的な製法を述べれば次のとおりである。

i) 目的化合物(i)において、Aがカルボニル基あるいはスルホニル基、 $R_4$ が水素原子または低級アルキルスルホニル基、 $R_5$ が低級アルキル基、ハロゲン化低級アルキル基、モノまたはジ低級アル

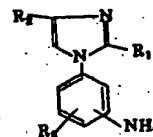
-2-

トリエチルアミンなどの脱酸剤の存在下で、室温から約150℃程度で反応させるか、あるいはピリジン中約0〜40℃で反応させることにより下記目的化合物(I)を得る。



(式中  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 及びAは前記と同様の意味を有する)

ii) Aがカルボニル基、 $R_4$ が水素原子、 $R_5$ が低級アルキルアミノ基、または未置換若しくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニルアミノ基である場合、下記一般式で表わされる第1級アミノ化合物(II)



-4-

-3-

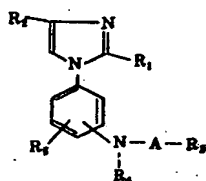
(式中  $R_1, R_2, R_3$  は前記の定義と同様の意味を有する)

にクロロホルム、ジクロルメタン、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの反応に関与しない不活性溶媒中、あるいはピリジン中で下記一般式 (M) で表わされるイソシアネート化合物



(式中  $R_4$  は低級アルキル基、未置換若しくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基を示す)

とを室温から約 100℃ で反応させることにより目的化合物 (I) を得る。

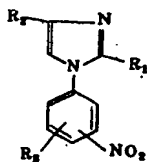


(式中  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  及び A は前記と同様の意味を有する)

-5-

目的化合物 (I) を得る。

なお、上記の方法において出発物質として用いられる第 1 級アミノ化合物 (II) は下記の如く対応するニトロ化合物 (VI)



(式中  $R_1, R_2, R_3$  は上記の定義と同様の意味を有する)

を例えばパラジウム・炭素あるいはラネーニッケルを触媒として接触還元操作をおこなって得られる。

(2) 明細書第 16 頁第 16 行目 (下から第 4 行目) の「(2 塩酸塩触点 255℃)」を削除する。

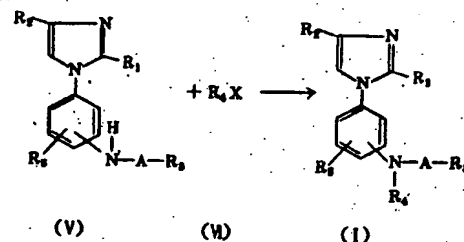
(3) 明細書第 21 頁の表の実施例 10 の欄において、 $-N(A)R_5$  の欄の「 $P-NH-CO-$ 」を

「 $P-NH-CO-$ 」と訂正する。

-7-

特開昭 55-69567(10)

III) 目的化合物 (I) において A がカルボニル基またはスルホニル基、 $R_4$  が低級アルキル基、 $R_5$  が低級アルキル基、未置換若しくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、トリフルオロメチル基で任意に置換されたフェニル基である場合



すなわち、一般式 (V) で表わされる化合物 (式中  $R_1, R_2, R_4, R_5$  を前記の意味を有する) に、一般式  $R_5X$  (式中  $R_5$  は低級アルキル基、X はハロゲン原子を示す) を、炭酸アルカリ、水素化アルカリ、アルコキシアルカリなどの存在下、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド)、HMPA (ヘキサメチルフォスファアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド) などの溶媒中で反応させることにより

-6-






(4) 明細書第 21 頁の表の実施例 15 の欄において、 $-N(A)R_5$  の欄の「 $P-NH-CO-$ 」を

「 $P-NH-CO-$ 」と訂正する。


(5) 明細書第 23 頁の表の実施例 27 の欄において、 $R_1$  の欄の「 $-C_2H_5$ 」を「 $-n-C_2H_5$ 」に訂正する。

(6) 明細書第 23 頁の表の次に、次の表を挿入する。

-8-

実施例 No	(I)				分子式 融点 (°C)	元素分析値(%)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{---N---A---R}_3 \\   \\ \text{R}_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理論値		
						実測値		
						C	H	N
31	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-COCH <sub>3</sub>	H	$\frac{\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}}{236 \sim 238}$	$\frac{57.24}{57.46}$	$\frac{5.62}{5.74}$	$\frac{16.69}{16.96}$
32	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-CO- 	H	$\frac{\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{ClO} \cdot \text{HCl}}{247 \sim 250}$	$\frac{58.61}{58.88}$	$\frac{4.35}{4.29}$	$\frac{12.07}{11.98}$
33	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-COCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	$\frac{\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2}{172 \sim 174}$	$\frac{63.65}{63.48}$	$\frac{6.18}{6.08}$	$\frac{17.13}{17.01}$
34	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	$\frac{\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}}{181 \sim 182}$	$\frac{68.09}{67.77}$	$\frac{6.61}{6.62}$	$\frac{18.33}{18.14}$
35	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	$\frac{\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{SO}_2}{198 \sim 200}$	$\frac{62.36}{62.46}$	$\frac{5.24}{5.20}$	$\frac{12.84}{12.94}$
36	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	$\frac{\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{SO}_2}{208 \sim 210}$	$\frac{61.31}{61.43}$	$\frac{4.83}{4.77}$	$\frac{13.41}{13.34}$
37	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	$\frac{\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{ClSO}_2}{202 \sim 204}$	$\frac{57.56}{57.37}$	$\frac{4.83}{4.73}$	$\frac{11.18}{10.95}$
38	-CH <sub>3</sub>	H	P-NH-SO <sub>2</sub> - 	H	$\frac{\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{ClSO}_2}{234 \sim 236}$	$\frac{55.23}{55.28}$	$\frac{4.06}{3.92}$	$\frac{12.08}{11.91}$

/ 字訂正

実施例 No	(I)				分子式  融点 (°C)	元素分析値(%)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} -N-A-R_3 \\   \\ R_4 \end{array}$	R <sub>5</sub>		理論値		
						実測値		
						C	H	N
39	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	P-NH-COC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	$\frac{C_{14}H_{17}N_3O \cdot HCl}{278}$	$\frac{60.08}{60.08}$	$\frac{6.50}{6.39}$	$\frac{15.02}{14.93}$
40	-CH <sub>3</sub>	H	m-NH-CO- 	-CH <sub>3</sub>	$\frac{C_{18}H_{18}N_3ClO \cdot HCl}{261 \sim 264}$	$\frac{59.66}{59.51}$	$\frac{4.74}{4.61}$	$\frac{11.60}{11.30}$

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**